

THESIS

München

1968

**Zum Mechanismus
der frequenzbedingten Änderungen
von Aktionspotential und Mechanogramm
des Meerschweinchenpapillarmuskels**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Franz Josef *L*Stickel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0008

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Zum Mechanismus der frequenzbedingten Änderungen
von Aktionspotential und Mechanogramm des Meer-
schweinchenpapillarmuskels

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Josef Stickel
aus Dortmund

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. M. REITER
Korreferent:	Prof. Dr. M. KIESE
Dekan:	Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Oktober 1968

Meinen Eltern

Herrn Professor Reiter möchte ich für alle Förderung, für sein reges Interesse am Fortgang der Arbeit und für seine tatkräftige Hilfe bei den vielen Schwierigkeiten von Herzen danken.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Methode</u>	3
<u>Ergebnisse</u>	5
1. Dauer und Form des Aktionspotentials (AP) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz	5
2. Der Einfluß der extracellulären Calciumionen- konzentration, $[Ca^{2+}]_e$, auf die relative Pla- teaudauer des Aktionspotentials	12
3. Der Einfluß der extracellulären Natriumionen- konzentration, $[Na^+]_e$, auf die Abhängigkeit der relativen Plateaudauer des AP von der Reizfre- quenz	14
4. Der Einfluß der extracellulären Kaliumionenkon- zentration, $[K^+]_e$, auf das Membranruhepotential, MRP, und die relative Plateaudauer des Aktions- potentials	17
<u>Diskussion</u>	21
<u>Zusammenfassung</u>	26
<u>Literatur</u>	28

Einleitung

Seit der Untersuchung von BOWDITCH (1871) ist bekannt, daß die Erhöhung der Reizfrequenz eine positiv inotrope Wirkung auf den Herzmuskel zur Folge hat (Literaturübersicht bei KOCH-WESER und BLINKS 1963). Später beobachteten verschiedene Autoren, daß gleichzeitig das Aktionspotential mit steigender Reizfrequenz verkürzt wird (HOFMANN, 1907, 1926; SCHÜTZ, 1936; TRAUTWEIN u. DUDEL, 1954).

Über den Mechanismus des kraftverstärkenden Effektes besteht als begründete Vorstellung die, daß die Calciumionen, die während der Erschlaffungsphase der Kontraktion aus dem Zellinneren herausgepumpt werden (HASSELBACH u. WEBER, 1965), sich bei verkürztem Reizabstand zum Teil noch so nahe an den Calcium-pumpenden Strukturen befinden, daß sie für die früher einsetzende Erregung zusätzlich zum Calcium des extracellulären Raumes für die Aktivierung der Fibrillen-ATPase zur Verfügung stehen, und zwar in um so größerem Maße, je kürzer der Reizabstand ist (NIEDERGERKE 1956, REITER, 1966).

Die Verkürzung des Aktionspotentials wird dagegen von CARMELIET u. LACQUET (1958) auf Grund von Untersuchungen am Froschherzen auf eine durch den erhöhten Kalium-Ausstrom während der Depolarisation bedingte Anreicherung von Kaliumionen an der Zellmembran zurückgeführt. Da aber auch eine extracelluläre Erhöhung der Calciumionen-Konzentration, $[Ca^{2+}]_e$, die AP-Dauer des Herzmuskels verkürzt (HOFFMAN u. SUCKLING, 1956; STANLEY u. REITER, 1965), ergibt sich die Frage, ob die als Ursache für die inotrope Frequenzwirkung angenommene Erhöhung der Calciumkonzentration an der Außenseite der Membran nicht auch an der Verkürzung der AP-Dauer beteiligt sein kann.

Um etwas über die Rolle einer angenommenen extracellulären Anhäufung von K^+ bzw. Ca^{2+} bei der frequenzbedingten Veränderung des Aktionspotentials aussagen zu können, wurde am isolierten

Papillarmuskel des Meerschweinchens die Wirkung steigender Reizfrequenz auf das intracellulär abgeleitete Aktionspotential und die isometrische Spannungsentwicklung zunächst bei unverändertem extracellulären Ionenmilieu untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse wurden dann mit den Wirkungen einer Erhöhung der extracellulären Konzentration von Ca^{2+} bzw. K^{+} auf beide Parameter bei konstanter Reizfrequenz verglichen.

Auf diese Weise zeigt sich, daß die Wirkung zunehmender Reizfrequenz nicht nur auf die Kontraktionskraft, sondern auch auf die Aktionspotentialdauer sehr weitgehend, wenn nicht ausschließlich mit der Annahme einer Anreicherung von Calciumionen an der Außenseite der Zellmembran zu erklären ist. Demgegenüber scheint die bei hohen Reizfrequenzen zu beobachtende Verminderung des Membran-Ruhe-Potentials auf einer Erhöhung der extracellulären Kaliumionenkonzentration, $[\text{K}^{+}]_e$, zu beruhen.

Methode

Papillarmuskel mit einem Durchmesser zwischen 0.5 und 1.0 mm wurden aus dem rechten Ventrikel von Meerschweinchen entnommen, die zwischen 280 und 320 g wogen. Die Papillarmuskeln wurden in der Halterung eines Muskelbades befestigt und mit 0.4 g vorgespannt. Die Vorspannung wurde während der gesamten Versuchsdauer konstant gehalten. Das Muskelbad enthielt annähernd 50 ml der von KREBS und HENSELEIT (1932) angegebenen Lösung, die geringfügig modifiziert war (140 mM Na^+ statt 143.3 und 3.2 mM Ca^{++} statt 2.4). Änderungen der Kalium- sowie der Calciumionenkonzentration wurden ohne osmotischen Ausgleich vorgenommen. Bei der Halbierung der Natriumionenkonzentration wurde eine entsprechende Menge Saccharose zugegeben. Die Lösung wurde dauernd mit Carbogen (95% O_2 und 5% CO_2) durchströmt. Die Versuchstemperatur war 35°C. Die Muskeln wurden mit Rechteckimpulsen von 1 msec Dauer gereizt. Die Reizstärke lag knapp oberhalb der Reizschwelle.

Die isometrische Spannungskurve wurde in einigen Versuchen (Abb. 9) mittels einer Transducer Röhre (RCA 5734), in allen übrigen mit Hilfe eines Dehnungsmeßstreifens registriert. Zur intracellulären Ableitung der transmembranalen Aktionspotentiale wurden Mikroelektroden nach LING und GERARD (1949) mit einem Widerstand zwischen 5 und 20 Megohm verwendet.

Die gleichzeitige Darstellung von Mechanogramm und Aktionspotential erfolgte mit einem Zweistrahl-Oszillographen (TEKTRONIX 502 bzw. 565), von dessen Bildröhre die Kurven zur Auswertung photographiert wurden.

Die Abb. 1 zeigt am Aktionspotential und Mechanogramm die gemessenen Größen:

am Aktionspotential (AP): 1. die AP-Höhe, 2. das Membranruhepotential (MRP), 3. das Umkehrpotential (Overshoot), 4. die AP-Dauer bei 90%, 60%, 30% und 10% Repolarisation.

am Mechanogramm: 1. die Kraft (F), 2. die Anstiegszeit (t_1) sowie 3. die Erschlaffungszeit (t_2), gemessen in 10% der Steighöhe der Spannungskurve.

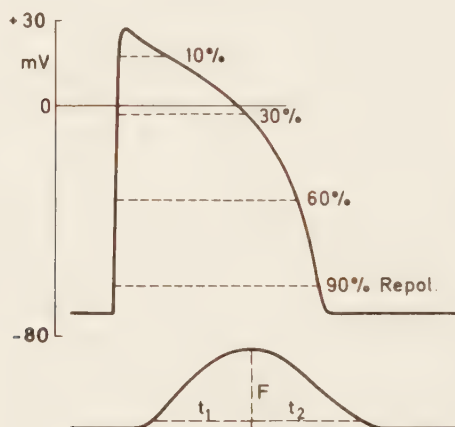


Abb. 1

Die mittlere Anstiegsgeschwindigkeit ($S_1 = F/t_1$) und die mittlere Erschlaffungsgeschwindigkeit ($S_2 = F/t_2$) wurden aus dem 90%-Wert von F und den Zeiten t_1 und t_2 errechnet.

Zur Berechnung der Mittelwerte sowie der mittleren Fehler der Mittelwerte wurden alle unter gleichen Versuchsbedingungen erzielten Einzelmessungen einer Versuchsreihe (3 bis 6 Papillarmuskel) zusammengefaßt. In der Regel wurden pro Versuchsbedingung und Papillarmuskel von mehreren Einstichen 5 bis 8 Einzelmessungen gewonnen, so daß also bei 3 bis 6 Muskeln pro Versuchsbedingung minimal 15(3x5) bis maximal 48(6x8) Einzelmessungen für die statistische Auswertung verwendet wurden.

Ergebnisse

1. Dauer und Form des Aktionspotentials (AP) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz

Wie beim Myocard der Katze (TRAUTWEIN u. DUDEL, 1954), des Hundes (HOFFMAN u. FRIEDMAN, 1954) und des Frosches (WINDENGERKE, 1956), so wird auch beim Meerschweinchenherzen das Aktionspotential durch Erhöhung der Reizfrequenz im physiologischen Bereich verkürzt (Abb. 2). Das ERP nimmt dabei um einen geringen Betrag ab, und die repolarisierende Phase wird steiler. Parallel zu diesen Veränderungen nimmt die Aktionskraft des Herzmuskels zu.

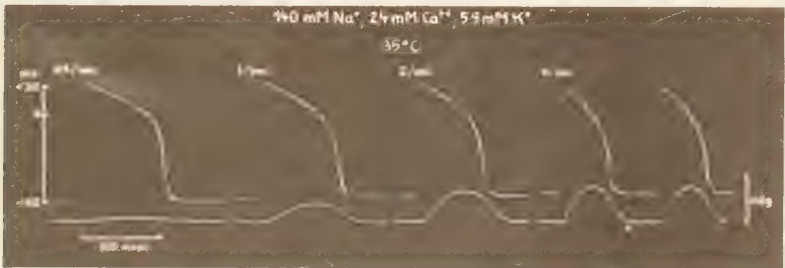


Abb. 2 Die Abhängigkeit der Reizfrequenz auf Aktionspotential und Amplitude des Meerschweinchenpapillarsinns; 10 mM Na⁺, 2.4 mM Ca²⁺; 35°C; Länge des Ausfalls 0.5 sec, Längsreiser 0.75 mm.

Untersucht man die Abhängigkeit der AP-Dauer von der Reizfrequenz systematisch bei verschiedenen extracellulären Calciumionenkonzentrationen, $[Ca^{2+}]_e$, so stellt man fest (Abb. 3), daß bei 2.4 mM Ca²⁺ und in noch stärkerem Maße bei 1.2 mM Ca²⁺ die AP-Dauer zunächst noch zunimmt, wenn die Reizfrequenz von einer sehr niedrigen Frequenz, nämlich 1 Reiz alle 3 Sekunden, stufenweise erhöht wird. Die längste AP-Dauer wird bei um so höherer Frequenz erreicht, je niedriger die $[Ca^{2+}]_e$ ist, bei 0.5/sec mit 2.4 mM Ca²⁺ und bei 1/sec mit 1.2 mM Ca²⁺. Erst bei Frequenzen über 1/sec wird die AP-Dauer bei allen Calciumkonzentrationen verkürzt.

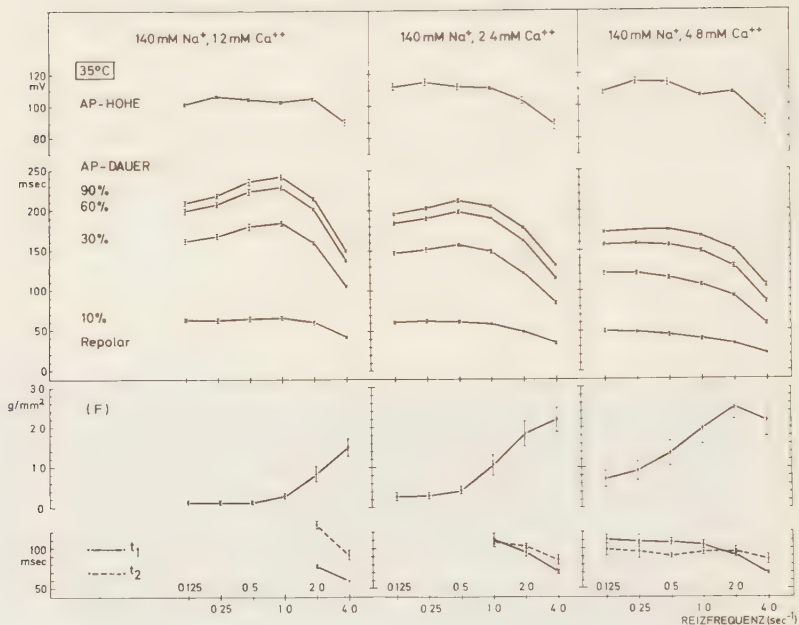


Abb. 3

Die Abhängigkeit der Aktionspotential-Höhe, der Aktionspotential-Dauer bei 90%, 60%, 30% und 10% Repolarisation, der Kraft, der Anstiegs- und Erschlaffungszeit sowie der Anstiegs- und Erschlaffungssteilheit von der Reizfrequenz bei 1.2 mM, 2.4 mM und 4.8 mM Ca^{2+} ; 140 mM Na^{+} ; 35°C; Mittelwerte aus mehreren Einzelmessungen an 4 Papillarmuskeln; die Frequenzwirkung wurde bei allen drei $[\text{Ca}^{2+}]_e$ am gleichen Muskel untersucht; Durchmesser der Muskel 0.5 bis 0.8 mm.

Diese zweiphasische Wirkung der Frequenzerhöhung auf die AP-Dauer, die auch am Ventrikel des Frosches beobachtet wurde (DAHLEN, 1967), erinnert an die Wirkung der Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_e$ auf die AP-Dauer bei konstanter Reizfrequenz 1/sec (STANLEY u. REITER, 1965). Eine Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_e$ von 0.6 und 1.2 mM bewirkt nämlich eine Verlängerung der AP-Dauer und erst bei weiterer Konzentrationserhöhung kommt es zu deren Verkürzung.

Die Ähnlichkeit der Beeinflussung der AP-Dauer durch Frequenzstei-

gerung und durch Erhöhung der $[Ca^{2+}]_e$ läßt daran denken, daß die frequenzbedingte Änderung auf einer Erhöhung der Calciumkonzentration an der Außenseite der Membran beruht, wie dies als Ursache für die frequenzbedingte Zunahme der Kraftentwicklung angenommen wird (NIEDERGERKE, 1956, REITER, 1966). Durch eine erhöhte Calciumkonzentration läßt sich allerdings nicht die Verringerung der AP-Höhe bei hohen Frequenzen (Abb. 2, 3 u. 5) erklären, denn diese nimmt im Gegensatz zur Frequenzwirkung mit steigender Calciumkonzentration, im wesentlichen durch eine Vergrößerung des Umkehrpotentials, zu (Abb. 9).

Die Abnahme von MRP u. Umkehrpotential ließe sich dagegen auf eine Akkumulation von Kaliumionen an der Außenseite der Membranen beziehen (siehe Abschnitt 4), die wegen des vermehrten Kalium-Ausstroms während der Depolarisation bei verkürztem Reizintervall entstehen kann. Allerdings käme auch eine Mitbeteiligung von Kaliumionen an der Verkürzung des AP in Betracht, denn durch Erhöhung der $[K^+]_e$ wird das AP sowohl an Purkinjefäden des Warmblüterherzens (WEIDMANN, 1956 a) als auch an der Ventrikelmuskulatur des Frosches (CARMELIET und LACQUET, 1958) verkürzt. Die letzteren Autoren betrachten deshalb die Kaliumwirkung als alleinige Ursache der frequenzbedingten Verkürzung des AP des Froschherzens.

Eine Erhöhung der Konzentration der Kationen Ca^{2+} und K^+ in der Nähe der Membran als mögliche Ursache der frequenzbedingten Veränderungen des Aktionspotentials setzt voraus, daß diese Veränderungen bei plötzlichen Frequenzsprüngen nicht sofort, sondern stufenweise erfolgen, entsprechend der Zeit erfordernden Akkumulation des entsprechenden Ions bei der Frequenzsteigerung bzw. des Konzentrationsausgleiches durch Diffusion bei der Verminderung der Frequenz. Eine graduell fortschreitende Änderung der AP-Dauer bei Beginn und nach Beendigung einer Reizperiode beim Hundemyocard ist von BROOKS et al. (1955) und beim Froschherzen von NIEDERGERKE (1956) beschrieben worden. Auch beim Papillarmuskel des Meerschweinchens ändert sich die AP-Dauer nach Variation der Reizfrequenz ähnlich wie die Kontraktionskraft stufenweise. Die

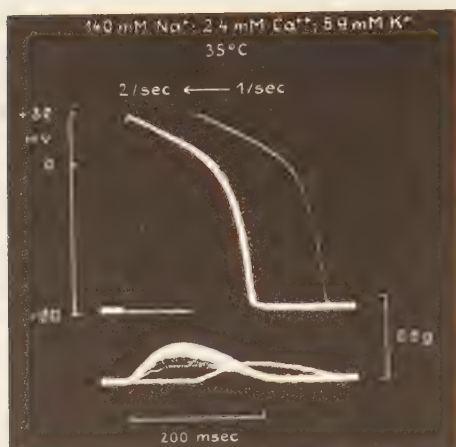


Abb. 4

Die Wirkung der plötzlichen Erhöhung der Reizfrequenz von 1/sec auf 2/sec auf Aktionspotential und Mechanogramm des Meerschweinchenpapillarmuskels; 140 mM Na^+ , 2.4 mM Ca^{2+} ; 35°C; Länge des Muskels 4.3 mm, Durchmesser 0.91 mm; die Aktionspotentiale und Mechanogramme wurden bei offener Blende übereinander geschrieben; alle Aktionspotentiale stammen aus derselben Zelle.

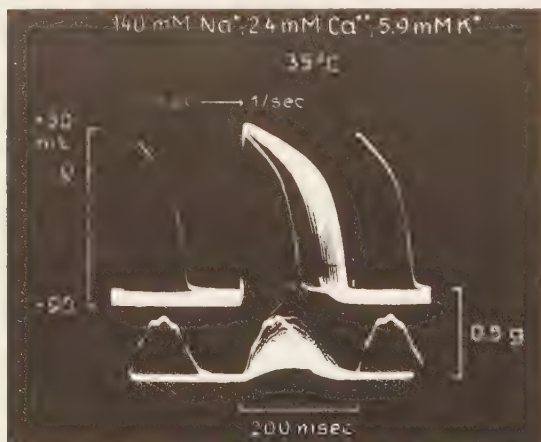


Abb. 5

Die Wirkung der plötzlichen Erniedrigung der Reizfrequenz von 5/sec auf 1/sec auf Aktionspotential und Mechanogramm des Meerschweinchenpapillarmuskels; 140 mM Na^+ , 2.4 mM Ca^{2+} ; 35°C; Länge des Muskels 4.8 mm, Durchmesser 0.91 mm; die Aktionspotentiale und Mechanogramme wurden bei offener Blende übereinander geschrieben; alle Aktionspotentiale stammen aus derselben Zelle.

Abb. 4 zeigt dies für die ersten Erregungen nach einer Frequenzerhöhung von 1/sec auf 2/sec und die Abb. 5 für eine plötzliche Frequenzerniedrigung von 5/sec auf 1/sec.

Bei dem Vergleich der Rückbildungsgeschwindigkeiten der frequenzbedingten Änderungen von AP-Dauer und Kontraktionskraft nach dem Umschalten von hoher auf niedrige Reizfrequenz muß das Phänomen der Umschaltreaktion der isometrischen Spannungskurve ("poststimulation potentiation") berücksichtigt werden (Abb. 5). Dieses Phänomen beruht darauf, daß es bei hohen Reizfrequenzen nicht nur zu einer Zunahme der Anstiegssteilheit der isometrischen Spannungskurve, sondern auch zu einer Verkürzung ihrer Anstiegszeit (t_1) kommt. Diese Verkürzung wirkt sich auf die Gipfelhöhe der Spannungskurve negativ aus, weshalb BLINKS und KOCH-WESER (1961) von einem "negative inotropic effect of activation" sprechen. Nach dem Umschalten auf niedrige Frequenz verschwindet dieser verkürzende Effekt auf die Anstiegszeit sofort (Abb. 5) und die Gipfelhöhe der Spannungskurve nimmt entsprechend der verlängerten Kontraktionszeit bei noch andauernder Vergrößerung der Anstiegssteilheit beträchtlich zu. Wenn man die Gipfelhöhen der Spannungskurven nach dem Umschalten in ihrem zeitlichen Verlauf aufträgt, kann man die Gipfelhöhe extrapolieren, die vor dem Umschalten ohne den verkürzenden Effekt auf die Anstiegszeit bestanden hätte. Unter Berücksichtigung des so ermittelten Ausgangswertes der Kontraktionskraft zeigt die Abb. 6 den zeitlichen Ablauf der Rückbildung von Gipfelhöhe und AP-Dauer in einem Versuch nach dem Umschalten von der Frequenz 4/sec auf 1/sec. Das neue, der Frequenz 1/sec zugehörige Niveau wird bei beiden Parametern in der gleichen Zeit, in etwa 120 Sekunden, erreicht. Die mittlere Rückbildungsgeschwindigkeit beider Größen ist demnach die selbe. Allerdings erfolgt der Abfall der Kontraktionskraft anfänglich etwas schneller und nach dem Erreichen des 20%-Wertes langsamer als die Rückbildung der AP-Dauer. Es wäre denkbar, daß dieser Unterschied auf einer verschiedenen starken Konzentrationserhöhung von Calcium an den einzelnen Membranbereichen bei der Frequenzerhöhung beruht.

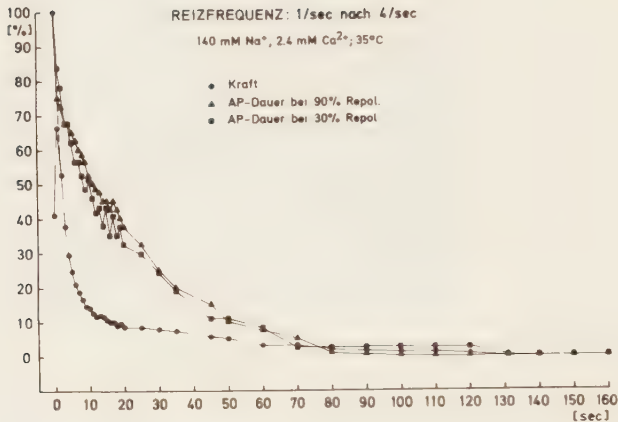


Abb. 6

Rückbildung der frequenzbedingten Änderung von Kontraktionskraft (●) und AP-Dauer bei 90% (▲) und 30% (■) Repolarisation beim Umschalten von der Frequenz 4/sec auf 1/sec. Ordinate: Prozentualer Anteil an der Differenz der konstanten Werte beider Frequenzen. Abszisse: Zeit nach dem Umschalten in sec. 35°C; 140 mM Na⁺, 2.4 mM Ca²⁺; Durchmesser des Muskels 0.83 mm.

Aufgrund der aktiven Calciumaufnahme im sarkoplasmatischen Reticulum (HASSELBACH u. MAKINOSE, 1961) ist eine besondere Anhäufung von Ca²⁺ im tubulären System zu erwarten, das beim Herzmuskel über das transversale System zum Extracellulärraum kanalisiert zu sein scheint (FORSSMANN u. GIRARDIER, 1966).

Aus Abb. 3 geht hervor, daß die Änderungen der AP-Dauer zwischen 90 und 30% Repolarisation in ihrem absoluten Wert annähernd gleich groß sind. Dies bedeutet, daß die AP-Dauer bei 30% Repolarisation in ihrem Verhältnis zur AP-Dauer bei 90% Repolarisation bei höheren Frequenzen verkürzt wird. Dies wird deutlich aus den Daten der

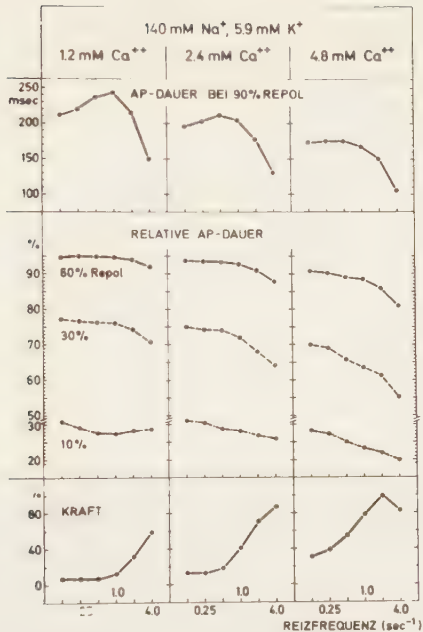


Abb. 7 Die Abhängigkeit der Aktionspotential-Dauer bei 90% Repolarisation und der relativen Dauer des Aktionspotentials bei 60%, 30% und 10% Repolarisation sowie der Kraft (in Prozent der maximalen Kraft) von der Reizfrequenz bei 1.2 mM, 2.4 mM und 4.8 mM Ca²⁺; 140 mM Na⁺; 35°C; die Werte der Aktionspotential-Dauer bei 90% Repolarisation sowie der Kraft sind aus der Abb. 3 übernommen, die Werte der relativen Aktionspotential-Dauer sind aus den Absolutwerten der Abb. 3 errechnet.

Abb. 7, in der außer den Werten der AP-Dauer bei 90% Repolarisation als Bezugswert auch die relative AP-Dauer der übrigen Abschnitte des AP, d.h. also deren prozentualer Anteil an der AP-Dauer bei 90% Repolarisation, aufgetragen ist. Da die AP-Dauer bei 30% Repolarisation etwa der Dauer des Plateaus des Aktionspotentials entspricht, erscheint es zweckmäßig, deren relativen Wert als die "relative Plateaudauer" zu bezeichnen. Aus dem Vergleich mit den Mittelwerten der Kraftentwicklung der gleichen Papillarmuskel geht hervor, daß die Abnahme der relativen Plateaudauer der inotropen Frequenzwirkung parallel geht.

2. Der Einfluß der extracellulären Calciumionenkonzentration,

$[Ca^{2+}]_e$, auf die relative Plateaudauer des Aktionspotentials

Für die Frage nach der Rolle einer Konzentrationserhöhung von Ca^{2+} bzw. K^+ für das Zustandekommen der frequenzbedingten Verkürzung der AP-Dauer ist es wünschenswert, den Einfluß der beiden Kationen auf die relative Plateaudauer bei unveränderter Reizfrequenz zu untersuchen. Die Betrachtung der Aktionspotentiale des Meerschweinchenpapillarmuskels bei der Erhöhung der Calciumkonzentration von 1.2 auf 2.4 und 4.8 mM (Abb. 8) läßt eine Versteilung des Plateaus erkennen. Dies ist in ähnlicher Weise beim

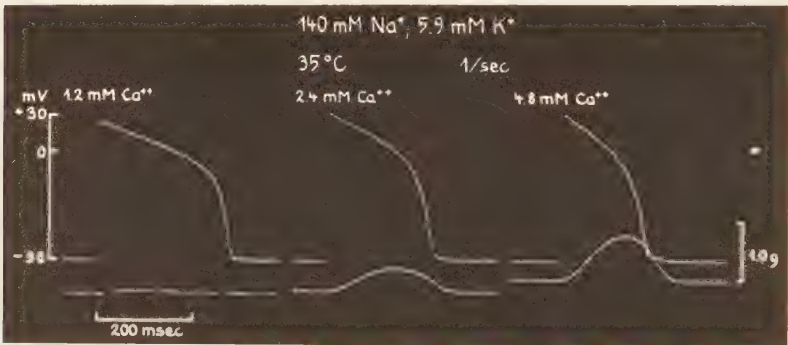


Abb. 8

Die Wirkung der Erhöhung der $[Ca^{++}]_e$ auf Aktionspotential und Mechanogramm des Meerschweinchenpapillarmuskels; 140 mM Na⁺; 35°C; Länge des Muskels 4.5 mm, Durchmesser 0.55 mm (derselbe Muskel wie in Abb. 2); die Erhöhung der mechanischen Grundlinie bei 4.8 mM Ca^{++} erfolgte willkürlich, es handelt sich nicht um eine Zunahme der Grundspannung.

Froschherzen der Fall (WARE, 1961). Die Ausmessung der einzelnen Repolarisationsabschnitte (Abb. 9) ergibt ein ähnliches Bild wie bei der Frequenzerhöhung. Auch hier nimmt die AP-Dauer bei 30% Repolarisation um annähernd den gleichen Betrag ab wie die Gesamt-AP-Dauer bei 90% Repolarisation, d.h. also, das Plateau wird relativ stärker verkürzt, wie das deutlich aus der Kurve der relativen

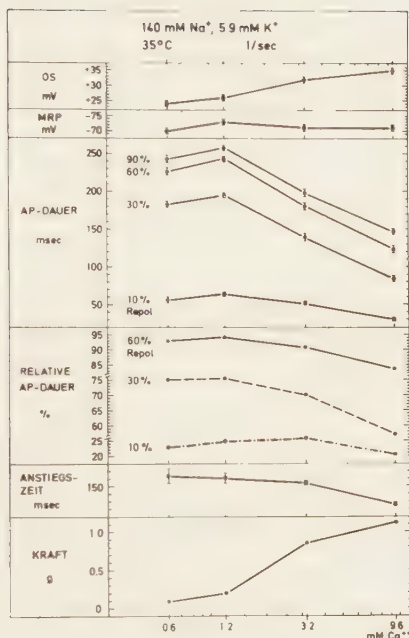


Abb. 9

Die Abhängigkeit des Overshoots (OS), des Membranruhepotentials (MRP), der Aktionspotential-Dauer bei 90%, 60%, 30% und 10% Repolarisation, der relativen Aktionspotential-Dauer bei 60%, 30% und 10% Repolarisation, der mechanischen Anstiegszeit sowie der Kraft von der $[Ca^{2+}]_e$; 140 mM Na⁺; 35°C; konstante Reizfrequenz von 1/sec; Mittelwerte aus mehreren Einzelmessungen an 5 (OS und MRP) bzw. 3 (AP-Dauer und Mechanik) Papillarmuskeln.

AP-Dauer bei 30% Repolarisation (der "relativen Plateaudauer") hervorgeht. Auch im Falle der Variation der $[Ca^{2+}]_e$ geht die Zunahme der Kraftentwicklung der Verkürzung der relativen Plateaudauer parallel.

Die relative AP-Dauer bei 10% Repolarisation wird im Gegensatz zur relativen Plateaudauer (bei 30% Repolar.) bei Erhöhung der $[Ca^{2+}]_e$

zunächst etwas verlängert und nur bei der höchsten $[Ca^{2+}]_e$ (9.6 mM) verkürzt. Ein vergleichbares Verhalten zeigt die relative AP-Dauer bei 10% Repolarisation auch unter dem Einfluß der Frequenzsteigerung (Abb. 7). Denn auch dort nimmt sie bei niedriger Calciumkonzentration (1.2 mM) mit den höheren Reizfrequenzen etwas zu, während die relative Plateaudauer schon verkürzt wird. Die gleiche Frequenzerhöhung bewirkt jedoch bei höheren Calciumkonzentrationen (2.4 und 4.8 mM) auch eine Abnahme der relativen AP-Dauer bei 10% Repolarisation.

3. Der Einfluß der extracellulären Natriumionenkonzentration, $[Na^+]_e$, auf die Abhängigkeit der relativen Plateaudauer des AP von der Reizfrequenz

Da die Ähnlichkeit zwischen der Wirkung einer Frequenzsteigerung und der Erhöhung der Calciumkonzentration auf den Verlauf der Repolarisationskurve des AP mit der Vorstellung einer Mitbeteiligung von Calciumionen am Zustandekommen der frequenzbedingten Änderungen der AP-Dauer vereinbar ist, interessiert die Frage, welchen Einfluß Natriumionen auf diese Änderungen ausüben. Denn bei konstanter Reizfrequenz von 1/sec wirken Calcium- und Natriumionen auf die Gesamt-AP-Dauer antagonistisch, und zwar im weiten Konzentrationsbereich entsprechend dem Verhältnis $[Ca^{2+}]/[Na^+]^2$ (STANLEY und REITER, 1965). Um den Einfluß der Natriumionen auf die frequenzbedingte Änderung des AP zu untersuchen, wurde die Messung der AP-Dauer in Abhängigkeit von der Frequenz bei halber Natriumkonzentration (70 mM mit osmotischen Ausgleich durch Saccharose) durchgeführt. Die verwendeten Calciumkonzentrationen waren 0.6, 1.2 und 2.4 mM. Der Verlauf der AP-Dauer (Abb. 10) entspricht grundsätzlich dem bei höherer $[Na^+]_e$ (siehe Abb. 3). Auch bei 70 mM Na^+ steht der Verkürzung der AP-Dauer bei höheren Frequenzen eine Verkürzung bei Abnahme der Frequenz unter 0.5/sec gegenüber. Diese Abnahme wird allerdings durch eine erneute Verlängerung der AP-Dauer bei den niedrigsten der untersuchten Frequenzen abgelöst.

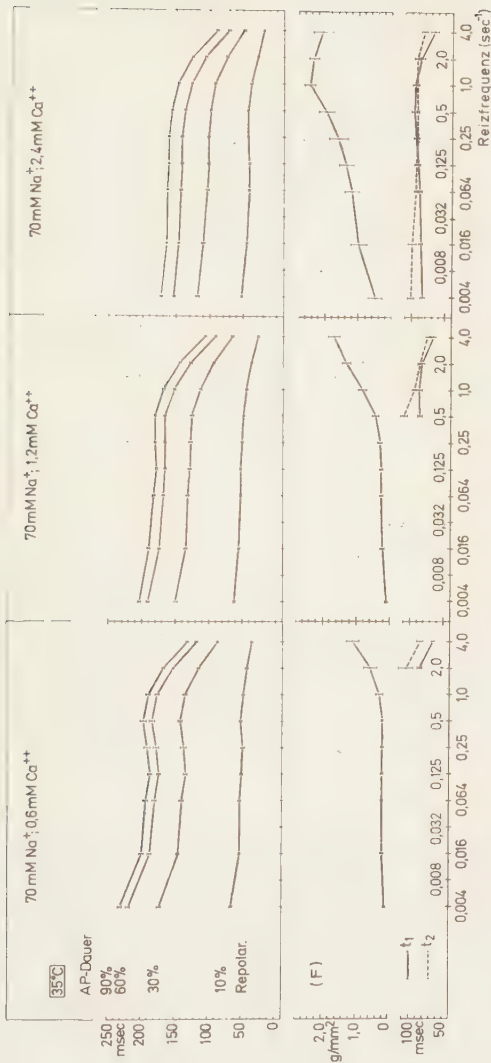


Abb. 10

Die Abhängigkeit der Aktionspotential-Dauer bei 90%, 60%, 30% und 10% Repolarisation, der Kraft, der Anstiegs- und Erschlaffungszeit sowie der Anstiegs- und Erschlaffungszeit von der Reizfrequenz bei einer [Na⁺]_o von 70 mM (osmotischer Ausgleich mit Saccharose) und drei verschiedenen [Ca⁺⁺]_o: 0.6, 1.2, 2.4 mM; Mittelwerte aus mehreren Einzelmessungen an 4 Papillarmuskeln; die Frequenzwirkung wurde bei allen drei [Ca⁺⁺]_o am gleichen Muskel untersucht; Durchmesser der Muskel 0.65 bis 0.76 mm.

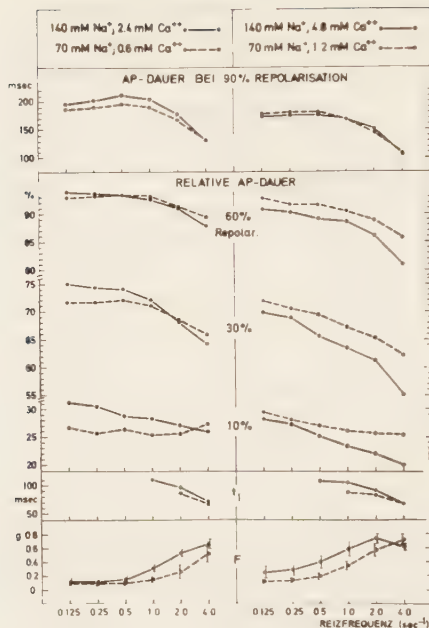


Abb. 11

Vergleich der Wirkung der Erhöhung der Reizfrequenz auf die Aktionspotential-Dauer bei 90% Repolarisation, die relative Aktionspotential-Dauer bei 60%, 30% und 10% Repolarisation, die Anstiegszeit sowie die Kraft bei 140 mM Na⁺ mit derjenigen bei 70 mM Na⁺; Änderung der $[Ca^{2+}]_e$ entsprechend dem $[Ca^{2+}] / [Na^+]^2$ -Verhältnis; die Werte sind entnommen den Abbildungen 3, 7 und 10.

In Abb. 11 sind von den Versuchen mit den verschiedenen $[Na^+]_e$ diejenigen mit gleichen Quotienten $[Ca^{2+}] / [Na^+]^2$ zusammen aufgetragen. Die beiden Kurvenpaare, welche die AP-Dauer bei 90% Repolarisation wiedergeben, liegen dicht zusammen. Man darf deshalb annehmen, daß die AP-Dauer bei 90% Repolarisation (die "Gesamt-AP-Dauer") nicht nur bei konstanter Reizfrequenz von 1/sec (STANLEY und REITER, 1965), sondern auch bei anderen Reizfrequenzen vom Verhältnis $[Ca^{2+}] / [Na^+]^2$ bestimmt ist. Die antagonistische Wirkung von Ca^{2+} und Na^+ auf die Gesamt-AP-Dauer erweist sich demnach im Gegensatz zu der auf die Kontraktionskraft (REITER, 1966) als quantitativ unabhängig von der Frequenz. Die Auftragung der relativen AP-Dauer bei 60%, 30% und 10% Repolarisation in Abb. 11 zeigt jedoch, daß die für die

Gesamt-AP-Dauer geltende Übereinstimmung für die relative Plateaudauer (30% Repolarisation) nicht mehr gegeben ist. Die Verkürzung der relativen Plateaudauer ist mit zunehmender Frequenz bei 140 mM Natrium stärker als bei 70 mM Natrium. Das Ausmaß der frequenzbedingten Verkürzung der relativen Plateaudauer scheint demnach ähnlich von der äußeren Natriumkonzentration abhängig zu sein wie die frequenzbedingte Zunahme der Kontraktionskraft, wie dies andeutungsweise aus der Gegenüberstellung der mechanischen Werte in Abb. 11 in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen (REITER, 1966) hervorgeht. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen ist hier die Anstiegszeit (t_1) der Kontraktionskurve bei verminderter $[Na^+]_e$ verkürzt.

4. Der Einfluß der extracellulären Kaliumionenkonzentration, $[K^+]_e$, auf das Membranruhepotential und die relative Plateaudauer des Aktionspotentials

Am Meerschweinchenpapillarmuskel führt eine Erhöhung der $[K^+]_e$ von 2.4 auf 4.8 und 9.6 mM zu einer deutlichen Abnahme des MRP (Abb. 12). Wenn die Abnahme des MRP bei Erhöhung der Reizfrequenz (Abb. 2) eine Kaliumwirkung ist, dann sollte es möglich sein, das Ausmaß der frequenzbedingten Konzentrationserhöhung von Kalium an der Abnahme des MRP abzuschätzen. Die Abb. 5 zeigt übereinander aufgenommene Aktionspotentiale, die vom gleichen Einstich der Mikroelektrode während eines Frequenzsprungs von 5/sec auf 1/sec gewonnen werden. Die Differenz des MRP beträgt hier etwa 8 mV.

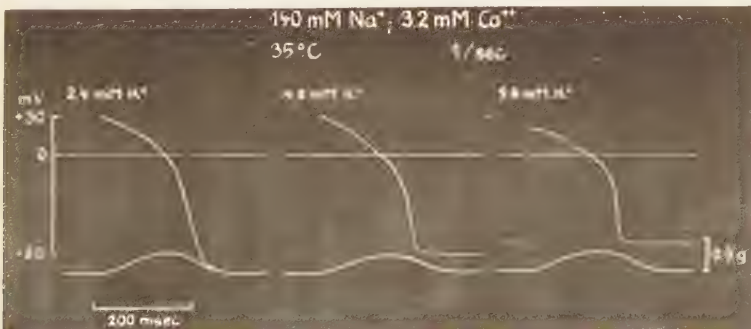


Abb. 12

Die Wirkung der Erhöhung der $[K^+]_e$ auf Aktionspotential und Mechanogramm des Meerschweinchenpapillarmuskels; 140 mM Na⁺, 3.2 mM Ca²⁺; 35°C; konstante Reizfrequenz von 1/sec; Länge des Muskels 4.0 mm, Durchmesser 0.81 mm.

Einer Abnahme des MRP um 8 mV entspricht, wie aus der Beziehung zwischen der äußeren Kaliumkonzentration und dem MRP in Abb. 13 interpoliert werden kann, eine Konzentrationserhöhung von Kalium an der Außenseite der Membran vom Normalwert 5.9 mM auf 8 - 9 mM.

Eine solche Erhöhung der $[K^+]_e$ bewirkt jedoch nur eine Verkürzung der AP-Dauer um etwa 6 msec (Abb. 12 und Abb. 13). Da die Dauer des AP bei einer Frequenzerhöhung von 1 auf 4/sec je nach äußerer Calciumkonzentration um über 70 msec verkürzt wird (Abb. 2 und 3), ist klar, daß die frequenzbedingte Erhöhung der $[K^+]_e$ nur zu einem sehr geringen Teil an der Verkürzung des AP des Meerschweinchenpapillarmuskels beteiligt sein kann.

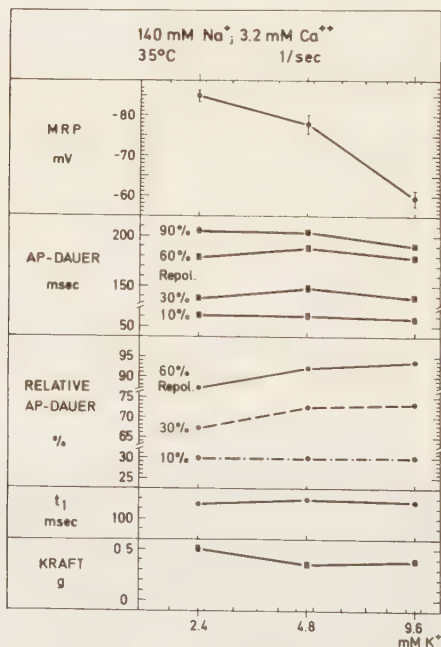


Abb. 13

Die Abhängigkeit des Membranruhepotentials (MRP), der Aktionspotential-Dauer bei 90%, 60%, 30% und 10% Repolarisation, der relativen Aktionspotential-Dauer bei 60%, 30% und 10% Repolarisation, der Anstiegszeit (t_1) sowie der Kraft von der $[K^+]_e$; 140 mM Na⁺, 3.2 mM Ca²⁺; 35°C; konstante Reizfrequenz von 1/sec; Mittelwerte aus mehreren Einzelmessungen an 4 (MRP) bzw. 6 (AP-Dauer und Mechanik) Papillarmuskeln.

Ein weiterer Hinweis auf die relativ geringe Rolle des Kaliums an der frequenzbedingten Verkürzung des AP ist das Fehlen einer Verkürzung der relativen Plateaudauer bei Kaliuserhöhung (Abb. 12 und 13). Selbst durch die Erhöhung der $[K^+]_e$ auf 11.8 mM, die

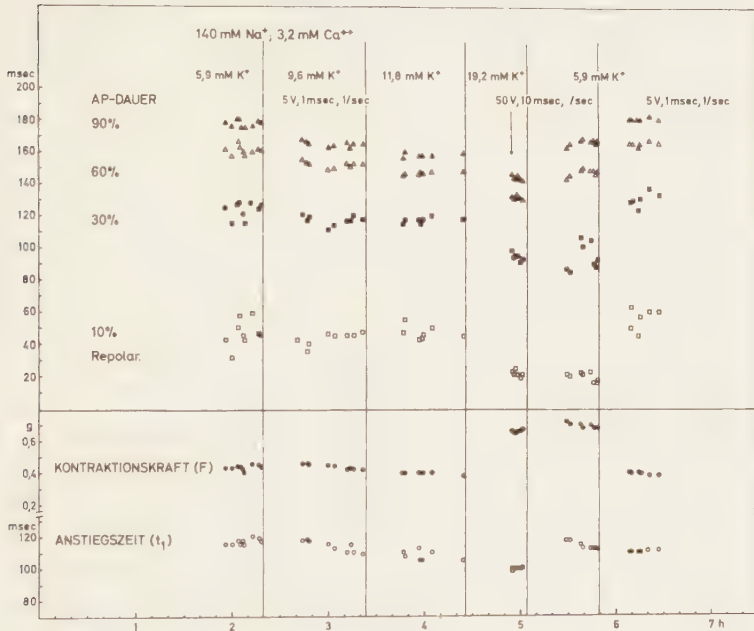


Abb. 14

Zeitlicher Verlauf der Einwirkung stufenweise erhöhter $[K^+]_e$ auf die Aktionspotential-Dauer bei 90%, 60%, 30% und 10% Repolarisation, die Kontraktionskraft sowie die Anstiegszeit des Meerschweinchenpapillarmuskels; 140 mM Na^+ , 3.2 mM Ca^{2+} ; 35°C; konstante Reizfrequenz von 1/sec; Länge des Muskels 5.0 mm, Durchmesser 1.0 mm; die Lähmung, die bei 19.2 mM K^+ eintritt, wird durch Erhöhung der Reizspannung und gleichzeitige Verlängerung der Reizdauer aufgehoben (Adrenalin-effekt; Näheres siehe im Text).

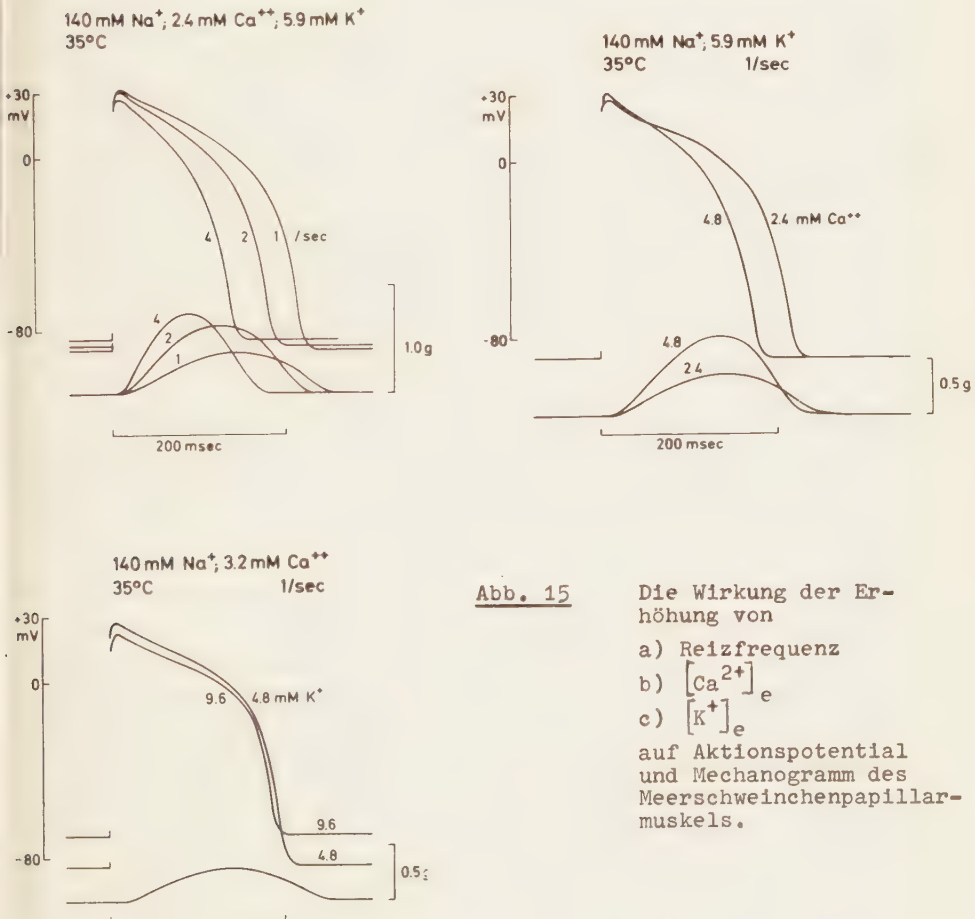
eine Abnahme der AP-Dauer (bei 90% Repolarisation) um 20 msec verursacht, wird die Plateaudauer (30% Repolarisation) kaum verkürzt

(siehe Abb. 14), so daß das Plateau im Verhältnis zur Gesamaktionspotentialdauer (die "relative Plateaudauer") eher verlängert wird. Die Wirkung der Kaliumerhöhung auf den Verlauf des AP besteht also in einer Beschleunigung der späten Repolarisationsphase bei nur geringer Beeinflussung des Plateaus. Diese charakteristische, sich von der Calciumwirkung deutlich unterscheidende Kaliumwirkung ist nicht nur bei der Arbeitsmuskulatur des Meerschweinchenherzens, sondern auch bei der des Schildkrötenherzens zu beobachten (WEIDMANN, 1956 b, Abb. 4).

Aus der Abbildung 14 geht ferner hervor, daß eine Erhöhung der $[K^+]_e$ auf 19.2 mM die Reizschwelle des Muskels so stark erhöht, daß er mit dem für die niedrigere $[K^+]_e$ geltenden Schwellenreiz nicht mehr erregt wird. Erst eine 10-fache Spannungserhöhung zusammen mit einer Verlängerung der Reizdauer vermag hier den Muskel zu erregen. Dabei kommt es zu einer Verkürzung der Gesamt-AP-Dauer wie auch zu einer Verkürzung der Plateaudauer, parallel zu einer starken Erhöhung der Kontraktionskraft. Man wird nicht fehlgehen, beide Effekte auf eine durch die hohe Reizstärke bedingte Ausschüttung gewebeeigener Katecholamine zurückzuführen (FURCHGOTT et al. 1959). Es ist bekannt, daß Adrenalin die durch hohe $[K^+]_e$ bedingte Lähmung des Herzmuskels aufhebt (ENGSTFELD et al. 1961). Beide Effekte dauern nach Umschalten auf die normale Kaliumkonzentration von 5.9 mM an. Sie verschwinden prompt, wenn die Reizstärke auf den dieser $[K^+]_e$ entsprechenden Schwellenwert zurückgenommen wird (5 mV bei dem Versuch von Abb. 14).

Diskussion

Die Untersuchungen zeigen, daß die Veränderungen des Aktionspotentials des Meerschweinchenpapillarmuskels bei Erhöhung der Reizfrequenz zum überwiegenden Teil den Charakter einer Calciumwirkung aufweisen und nur zu einem geringen den einer Kaliumwirkung. Die wesentliche frequenzabhängige Änderung ist die starke Verkürzung des Aktionspotentials. Die AP-Höhe wird dagegen nur wenig durch Abnahme von MRP und Overshoot verringert (siehe Übersichtsdarstellung in Abb. 15 a).



Die Abnahme von MRP und OS läßt sich durch die Annahme einer bei hoher Erregungsfrequenz auftretenden Zunahme der Kaliumkonzentration an der Oberfläche der Zellmembran erklären, jedoch im Gegensatz zu der Auffassung von CARMELIET und LACQUET (1958) nicht die Verkürzung des Aktionspotentials. Denn die Beeinflussung der Repolarisation durch eine die Erregbarkeit des Papillarmuskels noch nicht beeinträchtigende Steigerung der $[K^+]_e$ (Abb. 15 c) reicht als Ursache für die frequenzbedingte Verkürzung des AP bei weitem nicht aus.

Die Repolarisationsphase des AP wird bei Steigerung der Reizfrequenz im Bereich oberhalb der Frequenz 1/sec nicht nur in ihrer Gesamtlänge verkürzt. Es kommt auch zu einer Versteilung des Plateaus, also zu einer Verkürzung der "relativen Plateaudauer". Beides, Verkürzung von Gesamt-AP-Dauer und relativer Plateaudauer, entspricht wie die positiv inotrope Wirkung der Frequenzsteigerung, der charakteristischen Wirkung einer Erhöhung der $[Ca^{2+}]_e$ im Bereich über 1.2 mM (s. Abb. 15 b). Es liegt daher nahe, eine frequenzbedingte Erhöhung der Calciumkonzentration an der Außenseite der Membran der Herzmuskelzellen nicht nur für den positiv inotropen Frequenzeffekt (NIEDERGERKE, 1956; REITER, 1966), sondern auch für die charakteristische Verkürzung des Aktionspotentials verantwortlich zu machen.

Gegen diese Annahme spricht nicht, daß nach dem Umschalten von hoher auf niedrige Frequenz die inotrope Wirkung anfänglich rascher, im weiteren Verlauf jedoch langsamer zurückgeht als die Verkürzung des Aktionspotentials (Abb. 5 u. 6). Wegen der aktiven Elimination der Calciumionen in das sarkoplasmatische Retikulum (HASSELBACH u. MAKINOSE, 1961) ist eine besonders starke Konzentrationserhöhung von Calcium an den Membranen des tubulären Systems zu erwarten. Dieses System ist beim Herzmuskel über transversale Tubuli mit dem Extracellulärraum verbunden (FORSSMANN u. GIRARDIER, 1966). Es ist daher zu erwarten, daß nach der Frequenzverminderung eine Diffusion des Calciums nach außen einerseits zu einer raschen Abnahme der Konzentration im sarkoplasmatischen Retikulum andererseits zu einer Verschiebung von Ca^{2+} an andere Teile der äußeren Membran führt.

Wenn die Calciumkonzentration im sarkoplasmatischen Retikulum für die elektromechanische Koppelung bei der Erregung der Muskelzelle von größerer Bedeutung ist als die an anderen Gegenden der Membranoberfläche, dann wäre die im Vergleich zur Veränderung der AP-Dauer raschere Abnahme der Kontraktionskraft zu Beginn der Periode niedriger Frequenz nach den Überlegungen über die besonderen, aufgrund der speziellen anatomischen Struktur der Herzmuskelzellen bestehenden Diffusionswege verständlich.

Ein Unterschied in der Wirkung zwischen Frequenzsteigerung und Erhöhung der Calciumkonzentration besteht in der Beeinflussung der Anstiegszeit der isometrischen Spannungskurve. Bei vergleichbaren Zunahmen der Kontraktionskraft wird die Anstiegszeit (t_1) durch Frequenzsteigerung im Vergleich zur Erhöhung der $[Ca^{2+}]_e$ stärker verkürzt (Abb. 3 und 9; siehe auch REITER, 1966, Abb. 10a und 12). Da nach dem Fortfall der hohen Reizfrequenz die Verkürzung von t_1 rascher zurückgeht als die Erhöhung der Anstiegssteilheit der Spannungskurve (Abb. 5), kommt es zu dem bekannten Phänomen der "poststimulation potentiation"; dabei ist die erste Kontraktion nach dem Umschalten "größer als die bei der Optimalfrequenz erreichte Amplitude" (TRAUTWEIN u. DUDEL, 1954). Für die früher im Hinblick auf die Vorstellung von CARMELIET und LACQUET (1958) diskutierte Möglichkeit, daß die starke Verkürzung von t_1 Folge einer entsprechenden AP-Verkürzung durch Erhöhung von $[K^+]_e$ sei, deren rasche Abfallgeschwindigkeit durch aktiven Rücktransport von K^+ (im Gegensatz zu Ca^{2+}) bedingt wäre (REITER, 1966), ergibt sich in den hier dargestellten Versuchen kein Anhalt. Eine nennenswerte Mitbeteiligung einer Erhöhung von $[K^+]_e$ an der frequenzbedingten AP-Verkürzung läßt sich, wie schon ausgeführt, nicht nachweisen. Die Versuche zeigen vielmehr, daß die Verkürzung des AP durch Frequenzsteigerung in der gleichen Größenordnung liegt wie bei einer inotrop gleichwirksamen Erhöhung von Ca^{2+} . Wenn also die AP-Verkürzung Folge einer frequenzbedingten Zunahme der Calciumkonzentration an der Membran der Herzmuskelzellen ist und die mechanische Anstiegszeit stärker verkürzt wird als der Erhöhung von $[Ca^{2+}]_e$ entspricht, dann muß der bei hohen Frequenzen im Ver-

gleich zur Calciumwirkung stärkeren Verkürzung von t_1 ein besonderer Mechanismus zu Grunde liegen. Dieser Mechanismus verliert nach Umschalten auf niedrige Frequenz rascher an Wirksamkeit als die auf vermehrtem Calciumausstrom aus der Zelle beruhende Konzentrationserhöhung für Ca^{2+} an der Membran. Er wirkt, da er die Anstiegszeit verkürzt und dadurch die Spannungsentwicklung früher beendet, der positiv inotropen Frequenzwirkung entgegen. Es ist denkbar, daß er mit der Funktion des intracellulären Systems zusammenhängt, das die Konzentration freier Calciumionen vermindert, indem es Calciumionen unter ATP-Spaltung aufnimmt und damit deren Elimination einleitet. Die Geschwindigkeit der Calciumaufnahme durch isolierte Vesikel ist abhängig von der Konzentration des Substrats, also der Calciumionen (HASSELBACH und MAKINOSE, 1961). Calciumionen, die von dem Calcium speichernden System erfaßt sind, müssen ihre Wirksamkeit als Aktivatoren des Kontraktionsvorgangs bereits verloren haben, während sie das eliminierende System noch aktivieren. Es ist daher anzunehmen, daß die bei der Erregung einströmenden Calciumionen auf ein noch relativ aktiviertes Calcium-pumpendes System stoßen, wenn der Abstand zur vorausgegangenen Erregung sehr kurz ist. Als Folge davon wäre eine raschere Bindung der bei der Erregung der Zelle einströmenden freien Calciumionen und dementsprechend eine Verkürzung der mechanischen Anstiegszeit zu erwarten. Ein Hinweis für die Gültigkeit dieser Vorstellung ist in der Tatsache zu sehen, daß die Anstiegszeit durch Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_e$ im Bereich oberhalb 1.2 mM bei der Reizfrequenz 4/sec verlängert wird (REITER, 1966, Abb. 12). Dieser Befund läßt sich durch die Annahme erklären, daß bei einem vollaktivierten Calcium-speichernden System die Dauer des Aufnahmeprozesses - und davon abhängig auch die der Anstiegszeit der Kontraktion - von der zu speichernden Calciummenge abhängt.

Während die Gesamt-AP-Dauer (90% Repolarisation) von Ca^{2+} und Na^+ in dem untersuchten Frequenzbereich in gleicher Weise antagonistisch beeinflusst wird, so daß sie unabhängig von der Frequenz

vom Verhältnis $[Ca^{2+}] / [Na^+]^2$ bestimmt wird, besteht ein besonderer natriumabhängiger Unterschied der Frequenzwirkung auf die relative AP-Dauer bei 30% und 10% Repolarisation (Abb. 11). Die "relative Plateaudauer" (bei 30% Repolar.) und die relative AP-Dauer bei 10% Repolarisation werden durch die Frequenzsteigerung bei 140 mM Na^+ stärker verkürzt als bei 70 mM Na^+ . Diese Natriumabhängigkeit der Verkürzung der relativen Plateaudauer entspricht der Abhängigkeit der positiv inotropen Wirkung der Frequenzsteigerung von der $[Na^+]_e$ (REITER, 1966). Es ist möglich, daß die in Abhängigkeit von der $[Na^+]_e$ verschiedenen starke Verkürzung der relativen Plateauzeit Ausdruck einer verschiedenen starken Beeinflussung der Membranpermeabilität durch Ca^{2+} darstellt. Eine stärkere Hemmung der Membranpermeabilität zu Beginn der Repolarisationsphase aber könnte über eine entsprechende Hemmung des neben dem aktiven Calciumtransport anzunehmenden passiven Ausstroms der zu Beginn der Repolarisation nach innen freigesetzten Calciumionen zu einer Verstärkung der elektromechanischen Kopplung führen. Eine solche inotrope Wirkung durch Beeinflussung der Membranpermeabilität zu Beginn der Repolarisationsphase ist theoretisch möglich, da zu dieser Zeit, in der ersten Anstiegsphase der Kontraktion, die Aktivierung des Muskels noch zunimmt und von außen, etwa durch Calciumapplikation (WEIDMANN, 1959), beeinflussbar ist. Es bestehen hier hinsichtlich der natriumabhängigen Verkürzung der relativen Plateaudauer Parallelen zu den positiv inotropen Wirkungen durch Kaliumverminderung und durch Glykoside (STICKEL und REITER, 1965, 1966; sowie REITER et al. 1966).

Zusammenfassung

Am isolierten Papillarmuskel des Meerschweinchens wird der Einfluß der Reizfrequenz auf den Verlauf des intracellulär abgeleiteten Aktionspotentials (AP) und auf die isometrische Spannungsentwicklung untersucht. Dabei wird besonders geprüft, inwieweit eine extracelluläre Konzentrationserhöhung von Ca^{2+} und K^{+} an den Frequenzeffekten auf das Aktionspotential beteiligt sein kann:

1. Die AP-Höhe nimmt bei Reizfrequenzen oberhalb 2/sec auf Grund einer Verringerung des Membran-Ruhe-Potentials und des Umkehr-Potentials deutlich ab.
2. Auf die Dauer des Aktionspotentials hat die Erhöhung der Reizfrequenz bei relativ niedrigen äußeren Calciumkonzentrationen (1.2 und 2.4 mM) eine mehrphasische Wirkung. Wird die Reizfrequenz von 0.125/sec an erhöht, so nimmt die AP-Dauer zunächst zu und erst bei weiterer Frequenzsteigerung ab. Bei Frequenzen unter 0.125/sec (bis 0.004/sec) wird nach Versuchen bei 70 mM Na^{+} die AP-Dauer ebenfalls verlängert.

Der verlängernde Frequenzeffekt im mittleren Frequenzbereich (0.125 bis 0.5/sec) ist bei höherer Calciumkonzentration (4.8 mM) minimal.

Die starke Verkürzung der AP-Dauer bei Steigerung der Reizfrequenz oberhalb 1/sec (bei 1.2 mM Ca^{2+}), bzw. 0.5/sec (bei höherer Calciumkonzentration) erfolgt parallel zur frequenzbedingten Kraftzunahme des Papillarmuskels.

3. Die Verkürzung des AP um über 70 msec bei hoher Reizfrequenz (5/sec) bildet sich nach Umschalten auf eine niedrige Frequenz (1/sec) graduell in der gleichen Zeit zurück, wie die inotrope Frequenzwirkung auf die Kontraktionskraft des Papillarmuskels.

Die Rückbildung der Frequenzwirkung auf die Kraft erfolgt zuerst mit höherer, später mit geringerer Geschwindigkeit als die der AP-Verkürzung.

4. Das Ausmaß der frequenzbedingten Änderung der AP-Dauer ist bei 30%, 60% und 90% Repolarisation annähernd gleich groß. Die Dauer des "Plateaus" (30% Repolarisationshöhe, die "relative Plateaudauer") wird daher relativ stärker beeinflusst als die Gesamt-AP-Dauer (90% Repolarisationshöhe).
5. Die Gesamt-AP-Dauer wird im untersuchten Frequenzbereich (0.125/sec - 4.0/sec) von Ca^{2+} und Na^+ antagonistisch entsprechend dem Verhältnis $[\text{Ca}^{2+}] / [\text{Na}^+]^2$ beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist das Ausmaß der Verkürzung der "relativen Plateaudauer" von der äußeren Natriumkonzentration abhängig.

Der geringeren Verkürzung der relativen Plateaudauer bei ver-ringerter $[\text{Na}^+]_e$ (70 mM statt 140 mM) entspricht eine vermin-derte positiv inotrope Frequenzwirkung.

6. Aus der Abnahme des Membran-Ruhe-Potentials (MRP) um 8 mV bei der Frequenzerhöhung von 1/sec auf 5/sec wird auf Grund der Beziehung zwischen MRP und $[\text{K}^+]_e$ bei der Frequenz 1/sec auf eine frequenzbedingte Erhöhung der $[\text{K}^+]_e$ von 5.9 mM auf 8 - 9 mM geschlossen. Diese Erhöhung der $[\text{K}^+]_e$ bewirkt eine Verkür-zung der AP-Dauer von nur 6 msec. Dabei wird die relative Pla-teaudauer verlängert.
7. Die mit einer Verkürzung der relativen Plateaudauer verbundene Verkürzung der Gesamt-AP-Dauer um ca. 70 msec bei Erhöhung der Reizfrequenz von 1/sec auf 5/sec entspricht - wie die Zunahme der Kontraktionskraft des Muskels - der Wirkung einer Erhöhung der äußeren Calciumkonzentrationen um das Zwei- bis Dreifache. Die Verlängerung der AP-Dauer im Frequenzbereich 0.125 - 0.5/sec bei relativ niedriger äußerer Calciumkonzentration ent-spricht der Wirkung einer Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_e$ von 0.6 mM auf 1.2 bei der Frequenz 1/sec.
8. Die Ergebnisse führen zu der Annahme, daß der Einfluß der Reiz-frequenz auf die Dauer des Aktionspotentials im wesentlichen durch Erhöhung der Calciumkonzentration an der Außenseite der Zellmembran verursacht wird, während die Abnahme von Membran-Ruhe- sowie Umkehrpotential auf einer extracellulären Akkumu-lierung von K^+ beruht.

Literatur

BLINKS, J.R., and J.KOCH-WESER:

Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon myocardial contractility.

J.Pharmacol.exp.Ther. 134, 373-389 (1961)

BOWDITCH, H.P.:

Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen.

Ber.kön.sächs.Ges.d.Wiss., Math.-Phys.Kl.,

652-689, 1871

BROOKS, C.McC., B.F.HOFFMAN, E.E.SUCKLING and O.ORIAS:

Excitability of the heart.

Grune and Stratton, New York and London 1955

CARMELIET, E., et L.LACQUET:

Durée du potentiel d'action ventriculaire de grenouille en fonction de la fréquence. Influence des variations ioniques de potassium et sodium.

Arch.internat.Physiol. 66, 1-21 (1958)

DAHLEN, R.W.:

The effect of stimulus rate and ionic concentration on the cardiac action potential duration.

Fed.Proc. 26(2), Abstract No. 544, p.352 (1967)

ENGSTFELD, G., H.ANTONI und A.FLECKENSTEIN:

Die Restitution der Erregungsfortleitung und Kontraktionskraft des K^+ -gelähmten Frosch- und Säugetiermyokards durch Adrenalin.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 273, 145-163 (1961)

FORSSMANN, W.G., und L.GIRARDIER:

Untersuchungen zur Ultrastruktur des Rattenherzmuskels mit besonderer Berücksichtigung des sarcoplasmatischen Reticulums.

Z.Zellforsch. 72, 249-275 (1966)

FURCHGOTT, R.F., T.de GUBAREFF and A.GROSSMAN:

Release of automatic mediators in cardiac tissue by supra-threshold stimulation.

Science 129, 328-329 (1959)

HASSELBACH, W. und M.MAKINOSE:

Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung.

Biochem.Z. 333, 518-528 (1961)

HASSELBACH, W. und H.H.WEBER:

Die intracelluläre Regulation der Muskelaktivität.

Naturwissenschaften 52, 121-128 (1965)

HOFFMAN, B.F., and E.E.SUCKLING:

Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrogram.

Amer.J.Physiol. 179, 123-130 (1954)

HOFFMAN, B.F., and E.E.SUCKLING:

Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle.

Amer.J.Physiol. 186, 317-324 (1956)

HOFMANN, F.B.:

Zur Theorie der Muskelkontraktion.

Berichte des naturw.-med. Vereins zu Innsbruck

30, 131-145 (1907)

HOFMANN, F.B.:

Aktionsstrom und Mechanogramm bei Änderung der Schlagfrequenz des Herzens und bei Vagusreizung.

Z.exper.Med. 50, 130-154 (1926)

KOCH-WESER, J., and J.R.BLINKS:

The influence of the interval between beats on myocardial contractility.

Pharmacol.Rev. 15, 601-652 (1963)

KREBS, H.A., und K.HENSELEIT:

Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 210, 33-66 (1932)

LING, G., and R.W.GERARD:

The normal membrane potential of frog sartorius fibres.
J.cell.comp.Physiol. 34, 383-396 (1949)

NIEDERGERKE, R.:

The "staircase" phenomenon and the action of calcium
on the heart.

J.Physiol.(Lond.) 134, 569-583 (1956)

REITER, M.:

Der Einfluss der Natriumionen auf die Beziehung zwischen
Frequenz und Kraft der Kontraktion des isolierten Meer-
schweinchenmyocards.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak.exp.Path.
254, 261-286 (1966)

REITER, M., F.J.STICKEL, and S.WEBER:

The influence of the extracellular potassium concentration
on the glycoside effects upon contractile force and action
potential duration of the guinea-pig papillary muscle.

Experientia (Basel) 22, 665-666 (1966)

SCHÜTZ, E.:

Elektrophysiologie des Herzens bei einphasischer Ableitung.
Ergebn.Physiol. 38, 493-620 (1936)

STANLEY, E.J., and M.REITER:

The antagonistic effects of sodium and calcium on the
action potential of guinea pig papillary muscle.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 252,
159-172 (1965)

STICKEL, F.J., und M. REITER:

Zum Mechanismus der positiv inotropen Wirkung der Kalium-Verminderung am Meerschweinchenpapillarmuskel.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 251,
150-151 (1965)

STICKEL, F.J., und M. REITER:

Die Bedeutung der Natriumionen für die Beeinflussung des Aktionspotentials durch herzwirksame Glykoside.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak.exp.Path.
255, 80 (1966)

TRAUTWEIN, W., und J. DUDEL:

Aktionspotential und Mechanogramm des Warmblüterherzmuskels als Funktion der Schlagfrequenz.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 260, 24-39 (1954)

WARE, F.:

Effects of calcium deficiency and excess on transmembrane potentials in frog heart.

Amer.J.Physiol. 201, 1113-1119 (1961)

WEIDMANN, S.:

Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.

Medizinischer Verlag Hans Huber Bern 1956 a

WEIDMANN, S.:

Shortening of the cardiac action potential due to a brief injection of KCl following the onset of activity.

J.Physiol.(Lond.) 132, 157-163 (1956 b)

WEIDMANN, S.:

Effect of increasing the calcium-concentration during a single heart-beat.

Experientia (Basel) 15, 128 (1959)

Lebenslauf

Am 17. Februar 1937 wurde ich als Sohn des Oberingenieurs Franz Stickel und seiner Ehefrau Aenne, geb. Behler, in Dortmund geboren.

Von Herbst 1943 an besuchte ich die Volksschule in Müncheberg in der Mark und nach der Flucht im März 1945 die Volksschule in Siershahn im Westerwald. Im Herbst 1948 wurde ich in das Humanistische Gymnasium in Montabaur aufgenommen. Wegen Umzugs meiner Eltern trat ich im Frühjahr 1951 in das Aufbaugymnasium in Hilchenbach in Westfalen ein. Dort bestand ich im Frühjahr 1957 das Abitur.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1957 in Münster. Am Ende des Sommersemesters 1959 legte ich dort das Physikum ab. Im Anschluss daran ging ich nach München, wo ich am 9. Juni 1964 die Ärztliche Prüfung bestand. Zwischendurch studierte ich noch in Mainz und in Düsseldorf.

Seit dem 1. September 1964 bin ich als Medizinalassistent und seit dem 1. Juli 1965 als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Pharmakologischen Institut der Universität München tätig. In dieser Zeit habe ich unter der Leitung von Herrn Professor Reiter eine Reihe von Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung der elektromechanischen Koppelung durchgeführt.

Am 14. Mai 1967 verheiratete ich mich mit Fräulein stud.med. Christine Maria Pröll.

